

Wskazówki dla pracowników służby zdrowia dotyczące stosowania tenofowiru fumaranu dizoproksylu (TDF) w leczeniu dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1

Niniejsza broszura zawiera ważne wskazówki dotyczące postępowania w przypadku potencjalnego wpływu tenofowiru fumaranu dizoproksylu (TDF) na nerki i kości u dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do <18 lat oraz zalecenia dotyczące dawkowania TDF w tej populacji.

Ważne kwestie do rozważenia

- W postępowaniu z dziećmi i młodzieżą zaleca się podejście multidyscyplinarne.
- Przed rozpoczęciem terapii TDF u wszystkich pacjentów należy sprawdzić klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy.
- W trakcie leczenia TDF należy regularnie oceniać czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) (po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek) (patrz tabela 1).
- U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.
- TDF nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.
- Ponowna ocena czynności nerek w ciągu 1 tygodnia, jeśli podczas leczenia TDF stężenie fosforanów w surowicy wynosi <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l).
- W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zaburzeń czynności nerek należy skonsultować się z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia TDF. Należy również rozważyć przerwanie leczenia TDF w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano innej przyczyny.
- Unikać jednoczesnego lub niedawnego stosowania produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym.
- TDF może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD). Wpływ związanych z TDF zmian w BMD na długotrwały stan zdrowia kości i przyszłe ryzyko złamań jest obecnie nieznany u dzieci i młodzieży.
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości kostnych należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

Postępowanie w przypadku wpływu na nerki

Istnieją wątpliwości związane z długotrwałym działaniem toksycznym na kości i nerki.

Ponadto, nie można w pełni ustalić odwracalności toksyczności nerkowej. Dlatego też zaleca się podejście multidyscyplinarne w celu odpowiedniego rozważenia, w każdym przypadku osobno, stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem, podjęcia decyzji o odpowiednim monitorowaniu w trakcie leczenia (w tym decyzji o wycofaniu leczenia) oraz rozważenia potrzeby suplementacji.

W badaniach klinicznych i w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania TDF u dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności nerek, zaburzenia czynności nerek i tubulopatię nerkową proksymalną (w tym zespół Fanconiego). U niektórych pacjentów proksymalna tubulopatia nerkowa była związana z miopatią, osteomalacją (objawiającą się bólem kości i rzadko przyczyniającą się do złamań), rabdomiolizą, osłabieniem mięśni, hipokaliemią i hipofosfatemią.

TDF nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem TDF u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i należy je przerwać u dzieci i młodzieży, u których w trakcie leczenia produktem TDF wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek u dzieci i młodzieży bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia TDF przedstawiono w tabeli 1 poniżej. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Tabela 1: Monitorowanie funkcji nerek u pacjentów bez czynników ryzyka nerkowego

	Przed zastosowaniem TDF	W ciągu pierwszych 3 miesięcy stosowania TDF	>3 miesiące stosowania TDF
Częstotliwość	Na poziomie podstawowym	W wieku od 2 do 4 tygodni i 3 miesiący	Co 3 do 6 miesięcy
Parametr	Klirens kreatyniny i fosforan w surowicy	Klirens kreatyniny i fosforan w surowicy	Klirens kreatyniny i fosforan w surowicy

W przypadku potwierdzenia, że stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), w ciągu jednego tygodnia należy ponownie ocenić czynność nerek, w tym wykonać pomiary stężenia glukozy we krwi, potasu we krwi i glukozy w moczu. W przypadku podejrzenia lub wykrycia zaburzeń czynności nerek należy skonsultować się z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia TDF. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym TDF w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono innej przyczyny.

Należy unikać stosowania TDF podczas jednoczesnego lub niedawnego stosowania produktu leczniczego o działaniu nefrotoksycznym oraz leków wydzielanych tą samą drogą; jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

Zgłaszano większe ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów otrzymujących TDF w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmacnianym rytonawirem lub kobicystatem. U tych pacjentów wymagane jest ściśle monitorowanie czynności nerek. U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek należy starannie ocenić możliwość jednoczesnego stosowania TDF z inhibitorem proteazy o działaniu wspomagającym.

Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu leczenia dużymi dawkami lub wieloma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u pacjentów leczonych TDF i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli TDF jest podawany jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio monitorować czynność nerek.

Postępowanie w przypadku skutków kostnych

TDF może powodować zmniejszenie BMD.

Zmniejszenie BMD zgłaszano u pacjentów pediatrycznych. U młodzieży, wskaźniki BMD Z po 48 tygodniach obserwowane u osób, które otrzymywały TDF były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo. U dzieci, wskaźniki BMD Z obserwowane po 48 tygodniach - u osób, które zmieniły leczenie na TDF były mniejsze niż u osób, które pozostały przy schemacie zawierającym stawudynę lub zydowudynę.

Wpływ zmian BMD związanych z TDF na długoterminowy stan zdrowia kości i przyszłe ryzyko złamań jest obecnie nieznany.

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości kostnych należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

Zalecenia dotyczące dawkowania TDF u dzieci i młodzieży

Tenofowir jest zatwierdzony, w skojarzeniu z innymi przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi, do leczenia zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat, u których występuje oporność na NRTI lub toksyczność wykluczająca stosowanie leków pierwszego wyboru. Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci zakażonych HIV-1 w wieku poniżej 2 lat.

Następujące postacie Tenofowiru są dostępne do stosowania u dzieci i młodzieży w zależności od wieku i masy ciała:

Wiek (w latach)	Masa ciała (kg)	Preparaty TDF (raz dziennie)
12 do <18	≥ 35	245mg tabletki
6 do <12	28 do $<$	204 mg tabletki
6 do <12	22 do <28	163 mg tabletki
6 do <12	17to <22	123 mg tabletki
2 do <18	≥ 10	33 mg/g granulatu

Zalecana dawka produktu Tenofovir Aurovitas 33 mg/g granulat wynosi 6,5 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci fumaranu) na kilogram masy ciała raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące dawki 6,5 mg/kg mc. granulatu.

Dlatego konieczne jest ściśle monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa.

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl (w postaci fumaranu) 33 mg/g granulat u dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do < 18 lat są następujące:

Tabela 3: Dawkowanie produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl (w postaci fumaranu) 33 mg/g granulat dla dzieci i młodzieży

Masa ciała (kg)	Raz dziennie porcja granulatu
10 do <12	2
12 do <14	2.5
14 do <17	3
17 do <19	3.5
19 do < 22	4
22 do < 24	4.5
24 do < 27	5
27 do < 29	5.5
29 do < 32	6
32 do < 34	6.5
34 do < 35	7
≥35	7.5

INFORMACJE DOTYCZĄCE PRZEPISYWANIA TENOFOWIRU DIZOPROKSYLU:

Prezentacja: Tenofovir Dizoproksyl tabletki powlekane zawierające 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu), co odpowiada 300 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru. Tenofovir Dizoproksyl jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g, tabletek powlekanych 123 mg, 163 mg i 204 mg. Wskazania i dalsze informacje znajdują się w poszczególnych Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Wskazania:

1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (CHB) u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, z dowodami aktywnej replikacji wirusa, utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy i histologicznymi dowodami aktywnego zapalenia i (lub) zwłóknienia.
2. Dowody na występowanie wirusa zapalenia wątroby typu B opornego na lamiwudynę.
3. Leczenie CHB u dorosłych ze zdekompensowaną chorobą wątroby.
4. Leczenie CHB u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat z wyrównaną chorobą wątroby i dowodami na czynną immunologicznie chorobę, tj. aktywną replikacją wirusa, utrzymującym się zwiększonym stężeniem ALT w surowicy i histologicznymi dowodami na czynne zapalenie i (lub) zwłóknienie.
5. W skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażonych HIV-1 pacjentów dorosłych/dzieci.
6. Leczenie młodzieży zakażonej HIV 1, z opornością na NRTI lub z objawami toksyczności wykluczającymi stosowanie leków pierwszego wyboru, w wieku od 12 do < 18 lat.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli: Jedna tabletki (245 mg) raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem. Tenofowiru dizoproksyl dostępny w postaci granulatu 33 mg/g w leczeniu CHB i zakażenia HIV-1 u dorosłych, u których nie stosuje się stałych postaci farmaceutycznych. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Optymalny czas trwania leczenia nie jest znany.

Dzieci i młodzież: w leczeniu CHB i zakażenia HIV 1 u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg, zalecana dawka to jedna tabletki (245 mg) raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dzieci z CHB w wieku od 2 do < 12 lat lub o masie ciała < 35 kg oraz u dzieci zakażonych HIV 1 w wieku poniżej 2 lat. Tenofowiru dizoproksyl dostępny w postaci granulatu 33 mg/g w leczeniu CHB i zakażenia HIV-1 u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat, dla której nie stosuje się stałej

postaci leku, oraz do stosowania u zakażonych HIV 1 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 12 lat, a także w postaci tabletek o zmniejszonej mocy do stosowania u zakażonych HIV 1 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do < 12 lat. Nie zaleca się stosowania u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl, 33 mg/g granulatu oraz tabletek powlekanych 123 mg, 163 mg i 204 mg.

Osoby w podeszłym wieku: Dostępne są niewystarczające dane, na podstawie których można sformułować zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat - należy zachować ostrożność.

Przeciwwskazania: Znana nadwrażliwość na tenofowir, tenofowiru dizoproksylu fumaran lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Nerki: Jeśli tenofowiru dizoproksyl jest podawany jednocześnie z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), należy odpowiednio monitorować czynność nerek. Zgłaszano większe ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmacnianym rytonawirem lub kobicystatem. U tych pacjentów wymagane jest ściśle monitorowanie czynności nerek. Podczas stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w praktyce klinicznej zgłaszano niewydolność i zaburzenia czynności nerek, podwyższone stężenie kreatyniny, hipofosfatemię i tubulopatię proksymalną (w tym zespół Fanconiego). Zaleca się obliczenie CrCl u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia i monitorowanie czynności nerek po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek.

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dorosłych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Fumaran tenofowiru dizoproksylu powinien być stosowany u tych pacjentów tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Przerwanie leczenia tenofowiru dizoproksylu fumaranem należy rozważyć w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, gdy nie stwierdzono innej przyczyny. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi (CrCl < 30-49 ml/min) lub ciężkimi (CrCl < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, zaleca się dostosowanie dawki dobowej za pomocą produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl 33 mg/g granulatu. Zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie mogą stosować postaci granulatu i u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia, można stosować wydłużone odstępy pomiędzy dawkami z zastosowaniem leku Tenofovir Aurovitas, 245 mg tabletki powlekane. Pełne zalecenia dotyczące monitorowania i dostosowania dawki znajdują się w ChPL. Nie zaleca się stosowania u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek. Należy przerwać stosowanie tenofowiru dizoproksylu fumaranem u pacjentów pediatrycznych, u których w trakcie leczenia wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Współzakażenie HIV: Wszystkim pacjentom zakażonym HBV przed rozpoczęciem leczenia tenofowiru dizoproksylu fumaranem należy zaproponować badanie na obecność przeciwciał HIV. Ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV, tenofowiru dizoproksylu fumaran powinien być stosowany wyłącznie jako część odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego u pacjentów zakażonych HIV/HBV. Pacjentów należy poinformować, że nie udowodniono, aby tenofowiru dizoproksyl zapobiegał ryzyku przeniesienia wirusa HIV lub HBV na inne osoby w wyniku kontaktu seksualnego lub zanieczyszczenia krwią, w związku z czym należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Zaostrzenia zapalenia wątroby: Zaostrzenia podczas leczenia: Spontaniczne zaostrzenia w CHB są stosunkowo częste. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni zaostrzeniem choroby wątroby i dlatego powinni być ściśle monitorowani. Należy jednak również zauważyć, że zwiększenie aktywności AlAT może być częścią procesu oczyszczania organizmu z HBV podczas leczenia tenofowirem. Zaostrzenia po przerwaniu leczenia: Ostre zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przegrali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy monitorować czynność wątroby w powtarzalnych odstępach czasu, prowadząc zarówno badania kliniczne, jak i laboratoryjne przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia. Nie zaleca się przerwania leczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby, ponieważ zaostrzenia zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia mogą prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D: Nie ma danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów współzakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C lub D.

Dekompensacja czynności wątroby: Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u zakażonych HBV pacjentów ze zdekompensowaną chorobą wątroby, u których punktacja w skali Child Pugh Turcotte (CPT) wynosi > 9 . U tych pacjentów może występować większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby lub nerek. Dlatego w tej populacji pacjentów należy ściśle monitorować parametry wątrobowo-żółciowe i nerkowe.

Choroba wątroby: Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów po przeszczepieniu wątroby są bardzo ograniczone.

Inne: Kwasica mleczanowa i lipodystrofia - w celu uzyskania zaleceń dotyczących monitorowania należy zapoznać się z ChPL. Tenofowir dizoproksyl może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W przypadku wykrycia/podejrzenia zaburzeń kostnych u pacjentów pediatrycznych należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem. Nieprawidłowości kostne (mogą być związane z proksymalną tubulopatią nerek). Terapia potrójnymi nukleozydami/nukleotydami: Zaburzenia czynności mitochondriów. Zespół reaktywacji immunologicznej. Osteonekroza. Unikać u pacjentów leczonych przeciwretrowirusowo, u których występuje mutacja K65R. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Interakcje:

Niski potencjał interakcji z innymi produktami leczniczymi z udziałem CYP450. Tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tenofowiru dizoproksylu fumaran lub dipiwoxyl adefowiru, środkami nefrotoksycznymi lub produktami leczniczymi zmniejszającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe. Należy monitorować czynność nerek w przypadku podawania tenofowiru dizoproksylu fumaranu z takrolimusem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z didanozyną, ponieważ może to spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na didanozynę o 40-60%, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z didanozyną. Jednoczesne stosowanie z didanozyną w dawce 400 mg na dobę było związane ze znacznym zmniejszeniem liczby komórek CD4. Zmniejszona dawka 250 mg didanozyny podawana z fumaranem tenofowiru dizoproksylu była związana z doniesieniami o dużej częstości niepowodzeń wirusologicznych. Jednoczesne stosowanie z lopinawirem/rytonawirem; 30% zwiększenie AUC tenofowiru. Jednoczesne stosowanie z atazanawirem/rytonawirem zmniejszyło stężenie atazanawiru, ale zwiększało ekspozycję na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Wykazano, że pokarm zwiększa dostępność biologiczną tenofowiru dizoproksylu. Szczegóły dotyczące interakcji z inhibitorami proteazy, NRTI, NNRTI - patrz ChPL.

Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią: Można rozważyć stosowanie leku Tenofovir Dizoproksyl w okresie ciąży. Produktu Tenofovir Dizoproksyl nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Działania niepożądane:

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane ($\geq 1/10$): hipofosfatemia*, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, osłabienie.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wzdęcia, ból głowy, ból brzucha, rozdęcie brzucha, zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): hipokaliemia*, zapalenie trzustki, rabdomioliza*, osłabienie mięśni, zwiększenie stężenia kreatyniny.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): kwasica mleczanowa, stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, osteomalacja*, miopatia*, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, proksymalna tubulopatia nerkowa, w tym zespół Fanconiego, ostra martwica cewek nerkowych, zapalenie nerek, cukrzyca nefrogena. Działania niepożądane oznaczone * mogą wystąpić jako konsekwencja proksymalnej tubulopatii nerkowej. U pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą HIV lub długotrwałą ekspozycją na skojarzoną terapię przeciwretrowirusową (CART), zgłaszano przypadki osteonekrozy. U pacjentów z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Stosowanie CART było związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia, hiperlaktacja i lipodystrofia. U pacjentów z CHB w trakcie

leczenia może dojść do zaostrzenia zapalenia wątroby. Pełne informacje na temat działań niepożądanych znajdują się w ChPL.

Przedawkowanie: W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy nie występują objawy toksyczności. W razie konieczności zastosować standardowe leczenie wspomagające. Tenofovir może być usunięty za pomocą hemodializy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24858

Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lokal 27

01-909 Warszawa

*Podejrzewane działania niepożądane należy również zgłaszać do firmy Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.:
Wszelkie podejrzewane działania niepożądane produktu leczniczego Tenofovir Aurovitas należy zgłaszać firmie
Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o za pośrednictwem poczty elektronicznej na adres pv@aurovitas.pl lub telefonicznie
+48 699 711 147*

Wskazówki dla pracowników służby zdrowia dotyczące stosowania fumaranu dizoproksylu tenofowiru (TDF) w leczeniu młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Niniejsza broszura zawiera ważne wskazówki dotyczące postępowania w przypadku potencjalnego wpływu TDF na nerki i kości u młodocianych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku od 12 do <18 lat oraz zalecenia dotyczące dawkowania TDF w tej populacji.

Ważne kwestie do rozważenia

1. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV i HBV związane ze stosowaniem produktów zawierających tenofowiru dizoproksylu fumaran.
2. Zaleca się multidyscyplinarne podejście do postępowania z młodzieżą.
3. Przed rozpoczęciem terapii TDF u wszystkich pacjentów należy sprawdzić klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy.
4. W trakcie leczenia TDF należy regularnie oceniać czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) (po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek) (patrz tabela 1).
5. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.
6. TDF nie powinien być stosowany u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.
7. Ponowna ocena czynności nerek w ciągu 1 tygodnia, jeśli podczas leczenia TDF stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l).
8. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zaburzeń czynności nerek należy skonsultować się z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia TDF. Należy również rozważyć przerwanie leczenia TDF w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano innej przyczyny.
9. Unikać jednoczesnego lub niedawnego stosowania produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym.
10. TDF może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD). Wpływ związanych z TDF zmian w BMD na długotrwały stan zdrowia kości i przyszłe ryzyko złamań jest obecnie nieznany u młodzieży.
11. W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości kostnych należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

Postępowanie w przypadku wpływu na nerki

Istnieją niepewności związane z długoterminowymi skutkami toksyczności kostnej i nerkowej. Co więcej, nie można w pełni ustalić odwracalności toksyczności nerkowej. Dlatego zaleca się multidyscyplinarne podejście w celu odpowiedniego rozważenia, w każdym przypadku osobno, stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem, podjęcia decyzji o odpowiednim monitorowaniu podczas leczenia (w tym decyzji o przerwaniu leczenia) oraz rozważenia potrzeby suplementacji.

W badaniach klinicznych i w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu TDF u dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności nerek, zaburzenia czynności nerek i tubulopatię nerkową proksymalną (w tym zespół Fanconiego). U niektórych pacjentów proksymalna tubulopatia nerkowa była związana z miopatią, osteomalacją (objawiającą się bólem kości i rzadko przyczyniającą się do złamań), rabdomiolizą, osłabieniem mięśni, hipokaliemią i hipofosfatemią.

TDF nie jest zalecany do stosowania u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego TDF u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i należy przerwać jego stosowanie u młodzieży, u której w trakcie leczenia produktem leczniczym TDF wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek u młodocianych pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia TDF przedstawiono w Tabeli 1 na odwrocie.

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Tabela 1: Monitorowanie czynności nerek u młodocianych pacjentów bez czynników ryzyka nerkowego

	Przed zastosowaniem TDF	W ciągu pierwszych 3 miesięcy stosowania TDF	>3 miesiące na TDF
Częstotliwość	Na poziomie podstawowym	W wieku od 2 do 4 tygodni i 3 miesięcy	Co 3 do 6 miesięcy
Parametr	Klirens kreatyniny i fosforan w surowicy	Klirens kreatyniny i fosforan w surowicy	Klirens kreatyniny i fosforan w surowicy

W przypadku potwierdzenia, że stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), w ciągu jednego tygodnia należy ponownie ocenić czynność nerek, w tym wykonać pomiary stężenia glukozy we krwi, potasu we krwi i glukozy w moczu. W przypadku podejrzenia lub wykrycia zaburzeń czynności nerek należy skonsultować się z nefrologiem w celu rozważenia przerwania leczenia TDF. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym TDF w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono innej przyczyny.

Należy unikać stosowania TDF podczas jednoczesnego lub niedawnego stosowania produktu leczniczego o działaniu nefrotoksycznym oraz leków wydzielanych tą samą drogą; jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, należy co tydzień kontrolować czynność nerek. Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania dużych dawek lub wielu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów leczonych TDF i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli TDF jest podawany jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio monitorować czynność nerek.

Postępowanie w przypadku skutków kostnych

TDF może powodować zmniejszenie BMD.

Zmniejszenie BMD zgłaszano u młodzieży zakażonej HBV. Wskaźniki Z BMD obserwowane po 72 tygodniach u osób, które otrzymywały TDF były mniejsze niż u osób, które otrzymywały placebo.

Wpływ zmian BMD związanych z TDF na długoterminowy stan zdrowia kości i przyszłe ryzyko złamań jest obecnie nieznany.

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości kostnych należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

Zalecenia dotyczące dawkowania tenofowiru dizoproksylu fumaranu u młodzieży

Tenofowiru dizoproksylu fumaran 245 mg w postaci tabletek powlekanych jest dopuszczony do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg ze skompensowaną chorobą wątroby i dowodami na czynną immunologicznie chorobę, tj. aktywną replikację wirusa, utrzymujące się zwiększone stężenie ALT w surowicy i histologiczne dowody czynnego zapalenia i (lub) zwłóknienia. Nie ma obecnie dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B w wieku od 2 do <12 lat lub o masie ciała <35 kg.

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat, u której postać stała dawki nie jest odpowiednia.

Zalecana dawka fumaranu tenofowiru dizoproksylu w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg wynosi 245 mg, co odpowiada 7,5 miarki granulatu, raz na dobę.

INFORMACJE DOTYCZĄCE PRZEPISYWANIA TENOFOWIRU DIZOPROKSYLU:

Prezentacja: Tenofowir Dizoproksyl tabletki powlekane zawierające 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu), co odpowiada 300 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru. Tenofowir Dizoproksyl jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g, tabletek powlekanych 123 mg, 163 mg i 204 mg. Wskazania i dalsze informacje znajdują się w poszczególnych Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Wskazania:

1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (CHB) u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, z dowodami aktywnej replikacji wirusa, utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy i histologicznymi dowodami aktywnego zapalenia i (lub) zwłóknienia.
2. Dowody na występowanie wirusa zapalenia wątroby typu B opornego na lamiwudynę.
3. Leczenie CHB u dorosłych ze zdekompensowaną chorobą wątroby.
4. Leczenie CHB u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat z wyrównaną chorobą wątroby i dowodami na czynną immunologicznie chorobę, tj. aktywną replikacją wirusa, utrzymującym się zwiększonym stężeniem ALT w surowicy i histologicznymi dowodami na czynne zapalenie i (lub) zwłóknienie.
5. W skojarzeniu z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażonych HIV-1 pacjentów dorosłych/dzieci.
6. Leczenie młodzieży zakażonej HIV 1, z opornością na NRTI lub z objawami toksyczności wykluczającymi stosowanie leków pierwszego wyboru, w wieku od 12 do < 18 lat.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli: Jedna tabletką (245 mg) raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem. Tenofowiru dizoproksyl dostępny w postaci granulatu 33 mg/g w leczeniu CHB i zakażenia HIV-1 u dorosłych, u których nie stosuje się stałych postaci farmaceutycznych. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Optymalny czas trwania leczenia nie jest znany.

Dzieci i młodzież: w leczeniu CHB i zakażenia HIV 1 u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 35 kg, zalecana dawka to jedna tabletką (245 mg) raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dzieci z CHB w wieku od 2 do < 12 lat lub o masie ciała < 35 kg oraz u dzieci zakażonych HIV 1 w wieku poniżej 2 lat. Tenofowiru dizoproksyl dostępny w postaci granulatu 33 mg/g w leczeniu CHB i zakażenia HIV-1 u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat, dla której nie stosuje się stałej postaci leku, oraz do stosowania u zakażonych HIV 1 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 12 lat, a także w postaci tabletek o zmniejszonej mocy do stosowania u zakażonych HIV 1 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do < 12 lat. Nie zaleca się stosowania u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl, 33 mg/g granulatu oraz tabletek powlekanych 123 mg, 163 mg i 204 mg.

Osoby w podeszłym wieku: Dostępne są niewystarczające dane, na podstawie których można sformułować zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat - należy zachować ostrożność.

Przeciwwskazania: Znana nadwrażliwość na tenofowir, tenofowiru dizoproksylu fumaran lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Nerki: Jeśli tenofowiru dizoproksyl jest podawany jednocześnie z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), należy odpowiednio monitorować czynność nerek. Zgłaszano większe ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów otrzymujących fumaran tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmacnianym rytonawirem lub kobicystatem. U tych pacjentów wymagane jest ściśle monitorowanie czynności nerek. Podczas stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w praktyce klinicznej zgłaszano niewydolność i zaburzenia czynności nerek, podwyższone stężenie kreatyniny, hipofosfatemię i tubulopatię proksymalną (w tym zespół Fanconiego). Zaleca się obliczenie CrCl u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia i monitorowanie czynności nerek po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofowiru dizoproksylu u dorosłych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Fumaran tenofowiru dizoproksylu powinien być stosowany u tych pacjentów tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Przerwanie leczenia tenofowiru dizoproksylu fumaranem należy rozważyć w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, gdy nie stwierdzono innej przyczyny. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi (CrCl < 30-49 ml/min) lub ciężkimi (CrCl < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, zaleca się dostosowanie dawki dobowej za pomocą produktu leczniczego zawierającego tenofowiru dizoproksyl 33 mg/g granulatu. Zalecenia dotyczące dawkowania i monitorowania, patrz

Charakterystyka Produktu Leczniczego. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie mogą stosować postaci granulatu i u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia, można stosować wydłużone odstępy pomiędzy dawkami z zastosowaniem leku Tenofovir Aurovitas, 245 mg tabletki powlekane. Pełne zalecenia dotyczące monitorowania i dostosowania dawki znajdują się w ChPL. Nie zaleca się stosowania u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek. Należy przerwać stosowanie tenofoviru dizoproksylu fumaranem u pacjentów pediatrycznych, u których w trakcie leczenia wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Współzakażenie HIV: Wszystkim pacjentom zakażonym HBV przed rozpoczęciem leczenia tenofoviru dizoproksylu fumaranem należy zaproponować badanie na obecność przeciwciał HIV. Ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV, tenofoviru dizoproksylu fumaran powinien być stosowany wyłącznie jako część odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia przeciwretrowirusowego u pacjentów zakażonych HIV/HBV. Pacjentów należy poinformować, że nie udowodniono, aby tenofoviru dizoproksyl zapobiegał ryzyku przeniesienia wirusa HIV lub HBV na inne osoby w wyniku kontaktu seksualnego lub zanieczyszczenia krwią, w związku z czym należy stosować odpowiednie środki ostrożności.

Zaostrzenia zapalenia wątroby: Zaostrzenia podczas leczenia: Spontaniczne zaostrzenia w CHB są stosunkowo częste. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni zaostrzeniem choroby wątroby i dlatego powinni być ściśle monitorowani. Należy jednak również zauważyć, że zwiększenie aktywności ALAT może być częścią procesu oczyszczania organizmu z HBV podczas leczenia tenofowirem. Zaostrzenia po przerwaniu leczenia: Ostre zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy monitorować czynność wątroby w powtarzalnych odstępach czasu, prowadząc zarówno badania kliniczne, jak i laboratoryjne przez co najmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia. Nie zaleca się przerwania leczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby, ponieważ zaostrzenia zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia mogą prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D: Nie ma danych dotyczących skuteczności tenofoviru u pacjentów współzakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C lub D.

Dekompensacja czynności wątroby: Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tenofoviru dizoproksylu u zakażonych HBV pacjentów ze zdekompensowaną chorobą wątroby, u których punktacja w skali Child Pugh Turcotte (CPT) wynosi > 9 . U tych pacjentów może występować większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby lub nerek. Dlatego w tej populacji pacjentów należy ściśle monitorować parametry wątrobowo-żółciowe i nerkowe.

Choroba wątroby: Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów po przeszczepieniu wątroby są bardzo ograniczone.

Inne: Kwasica mleczanowa i lipodystrofia - w celu uzyskania zaleceń dotyczących monitorowania należy zapoznać się z ChPL. Tenofovir dizoproksyl może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W przypadku wykrycia/podejrzenia zaburzeń kostnych u pacjentów pediatrycznych należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem. Nieprawidłowości kostne (mogą być związane z proksymalną tubulopatią nerek). Terapia potrójnymi nukleozydami/nukleotydami: Zaburzenia czynności mitochondriów. Zespół reaktywacji immunologicznej. Osteonekroza. Unikać u pacjentów leczonych przeciwretrowirusowo, u których występuje mutacja K65R. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Interakcje:

Niski potencjał interakcji z innymi produktami leczniczymi z udziałem CYP450. Tenofoviru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tenofoviru dizoproksylu fumaran lub dipiwoksyl adefowiru, środkami nefrotoksycznymi lub produktami leczniczymi zmniejszającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe. Należy monitorować czynność nerek w przypadku podawania tenofoviru dizoproksylu fumaranu z takrolimusem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z didanozyną, ponieważ może to spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na didanozynę o 40-60%, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z didanozyną. Jednoczesne stosowanie z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę było związane ze znacznym zmniejszeniem liczby komórek CD4. Zmniejszona dawka 250 mg dydanozyny podawana z fumaranem tenofoviru dizoproksylu była związana z doniesieniami o dużej częstotliwości niepowodzeń wirusologicznych. Jednoczesne stosowanie z lopinawirem/rytonawirem; 30% zwiększenie AUC tenofoviru.

Jednoczesne stosowanie z atazanawirem/rytonawirem zmniejszało stężenie atazanawiru, ale zwiększało ekspozycję na tenofowir. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Wykazano, że pokarm zwiększa dostępność biologiczną tenofowiru dizoproksylu. Szczegóły dotyczące interakcji z inhibitorami proteazy, NRTI, NNRTI - patrz ChPL.

Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią: Można rozważyć stosowanie leku Tenofovir dizoproksyl Aurovitas w okresie ciąży. Produktu Tenofovir dizoproksyl Aurovitas nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Działania niepożądane:

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane ($\geq 1/10$): hipofosfatemia*, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, osłabienie.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): wzdęcia, ból głowy, ból brzucha, rozdęcie brzucha, zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): hipokaliemia*, zapalenie trzustki, rabdomioliza*, osłabienie mięśni, zwiększenie stężenia kreatyniny.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): kwasica mleczanowa, stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, osteomalacja*, miopatia*, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, proksymalna tubulopatia nerkowa, w tym zespół Fanconiego, ostra martwica cewek nerkowych, zapalenie nerek, cukrzyca nefrogena. Działania niepożądane oznaczone * mogą wystąpić jako konsekwencja proksymalnej tubulopatii nerkowej. U pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą HIV lub długotrwałą ekspozycją na skojarzoną terapię przeciwretrowirusową (CART), zgłaszano przypadki osteonekrozy. U pacjentów z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Stosowanie CART było związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia, hiperlaktacja i lipodystrofia. U pacjentów z CHB w trakcie leczenia może dojść do zaostrzenia zapalenia wątroby. Pełne informacje na temat działań niepożądanych znajdują się w ChPL.

Przedawkowanie: W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy nie występują objawy toksyczności. W razie konieczności zastosować standardowe leczenie wspomagające. Tenofovir może być usunięty za pomocą hemodializy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24858

Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lokal 27

01-909 Warszawa

*Podjęte działania niepożądane należy również zgłaszać do firmy Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.:
Wszelkie podejrzewane działania niepożądane produktu leczniczego Tenofovir Aurovitas należy zgłaszać firmie Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. za pośrednictwem poczty elektronicznej na adres pv@aurovitas.pl lub telefonicznie +48 699 711 147*

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka – Tenofovir dizoproksyl – ver. RMP – 4.1 (04.2021 r.)